

Les molécules de signalisation dans la physiologie et la pathologie testiculaire

C. MAUDUIT¹, J. ROLLET², S. HAMAMAH³, A. HAZOUT³,
R. FRYDMAN³, M. BENAHMED¹

¹Laboratoire de Recherche sur les Communications Cellulaires en Biologie de la Reproduction, INSERM 407, Faculté de Médecine Lyon-Sud, BP12, 69 921 Oullins cedex, France.

²Institut Rhône-Alpin pour l'étude de la fertilité humaine, 1, rue Labordes, 69500 Bron.

³Centre de FIV, Hôpital Antoine Béclère, 157, rue de la Porte de Trivaux, 92141 Clamart cedex, France.

RESUME

On estime à l'heure actuelle qu'environ 10 % des couples dans le monde sont concernés par des problèmes de procréation. Dans au moins la moitié des cas d'infertilité, c'est le partenaire masculin qui est en cause. Les infertilités masculines ont soit une origine non obstructive (l'anomalie est testiculaire ce sont les infertilités dites sécrétoires) ou obstructive (l'anomalie est observée sur les voies excrétrices). Les infertilités sécrétoires touchent environ 2 % des hommes dans le monde. Ces infertilités sont dues à un déficit primaire dans la production de spermatozoïdes. Si pour certaines de ces affections une origine génétique, physique, chimiothérapeutique ou infectieuse a été identifiée, pour plus de la moitié d'entre elles, la cause reste encore inconnue. Au cours de ces dernières années, les travaux de recherche fondamentale ont apporté un éclairage nouveau et suggèrent qu'une atteinte des systèmes de signalisation cellulaire pourrait être une cause potentielle de certaines infertilités sécrétoires idiopathiques. Ainsi, les expériences de transgénèse ont montré que l'absence d'expression ou la surexpression de certaines molécules de signalisation provoque une altération de la spermatogenèse chez l'animal. C'est le cas pour les systèmes TGF β et SCF/c-kit, par exemple. Les données expérimentales *in vivo* mais surtout *in vitro*, ont permis de mieux comprendre les mécanismes par lesquels cer-

taines molécules de signalisation intragonadiques régulent les fonctions testiculaires en interaction avec les hormones (LH/testostérone, FSH). Ces facteurs gonadiques joueraient un rôle important pendant la vie fœtale, probablement en interaction avec les gènes du développement gonadique, mais aussi à l'âge adulte où ces facteurs réguleraient la spermatogenèse en tant que relais des systèmes endocriniens classiques. Des études récentes suggèrent, déjà, que les facteurs locaux pourraient être à l'origine de certaines pathologies testiculaires chez l'homme. Il est à parier que les travaux futurs vont confirmer le rôle joué par ces molécules en pathologie testiculaire humaine.

Mots Cles : Spermatogenèse, facteurs de croissance, transgénèse, stérilité masculine

I. INTRODUCTION

Environ 10 % des couples dans le monde sont concernés par des problèmes de procréation, dans au moins la moitié des cas, c'est le partenaire masculin qui est en cause. Les infertilités masculines peuvent être dues soit à une obstruction sur les voies excrétrices, ces affec-

Correspondance : Claire Mauduit :
mauduit@lsgriisn1.univ-lyon1.fr

tions sont dites oligospermies ou azospermies obstructives ou excrétoires, soit à une anomalie de la spermatogenèse, on parle d'oligozoospermies ou d'azospermies non obstructives ou sécrétoires causées par un déficit primaire dans la production de spermatozoïdes. Les infertilités sécrétoires concernent environ 2 % des hommes dans le monde [2]. Les infertilités non obstructives chez l'homme peuvent avoir plusieurs étiologies : des anomalies génétiques de type syndrome de Klinefelter ou des délétions sur le chromosome Y (par exemple : gènes DAZ, YRRM) ; une atteinte physique (irradiation), chimique (chimiothérapie) ou infectieuse [8, 10]. Mais il reste un très grand nombre (40 à 60 %) d'oligo-azospermies sécrétoires d'étiologie non déterminée. À partir des expérimentations menées chez l'animal et de quelques investigations réalisées chez l'homme, il apparaît que certaines infertilités sécrétoires d'étiologie inconnue seraient dues à des anomalies d'expression de molécules de signalisation intragonadique.

Le but de cette synthèse est de présenter, de façon non exhaustive, les observations mettant en évidence le rôle des molécules de signalisation intragonadiques dans (i) la formation de la gonade mâle (ii) le contrôle de la spermatogenèse et la stéroïdogenèse chez l'adulte (rôle de relais hormonal) et (iii) les altérations de la fertilité masculine.

Les molécules de signalisation de type facteurs de croissance et cytokines représentent, en grande partie, le contrôle local de la gonade. Au cours de ces dernières années, un grand nombre de données ont été rapportées qui suggèrent le rôle que tiennent ces facteurs dans la physiologie testiculaire. Ces facteurs sont classés en différentes familles : l'Epidermal Growth Factor/Transforming Growth Factor α (EGF/TGF α), les Transforming Growth Factors β (TGF β s) et leurs peptides apparentés (activines, inhibines et l'hormone anti-müllérienne AMH), les IGFs (insulin-like growth factors), les FGFs (fibroblast growth factors), les neurotrophines (β Nerve Growth Factor, β NGF), les cytokines comme le Tumor Necrosis Factor α (TNF α), l'Interleukine 1 α (IL1 α), l'Interleukine 6 (IL6), le Stem Cell Factor (SCF), le Leukemia Inhibiting Factor (LIF), les interférons (IFNs).

II. MANIPULATIONS GENETIQUES DES MOLECULES DE SIGNALISATION ET INFERTILITE MALE

Les modifications génétiques (mutations spontanées ou induites, surexpression, invalidation) pratiquées chez les animaux de laboratoire, ont montré récemment que plusieurs familles de gènes sont impliquées dans le processus de la spermatogenèse et ce à différentes étapes de l'organogenèse du testicule, vie embryonnaire, fœtale, post-natale ou adulte. Chez ces animaux, on peut observer une modification de la prolifération, de l'apoptose, de la méiose ou de la différenciation des cellules somatiques mais surtout des cellules germinales. Ces modifications génétiques ont un impact sur les étapes clés de la spermatogenèse. L'invalidation ou la surexpression de certains gènes entraîne une infertilité mâle isolée ou associée à d'autres anomalies.

Le tableau 1 répertorie plusieurs exemples de molécules de signalisation dans ce cas. On peut classer les infertilités obtenues après manipulation génétique des facteurs locaux en deux catégories : les infertilités dues à une modification des fonctions des cellules somatiques (cellules de Leydig ou Sertoli) et qui aura un retentissement sur le déroulement de la spermatogenèse (ex: TGF β 1, IGFI, CSF1), ou les infertilités dues à une action directe sur les cellules germinales pendant leur vie embryonnaire, postnatale ou adulte (ex : BMP8, SCF/c-kit). Ainsi, une surexpression de TGF β 1 provoque un épaississement de la membrane basale et une hypertrophie des cellules de Leydig. Ce tableau anatomo-pathologique n'est pas sans rappeler celui observé chez l'homme dans le syndrome de Klinefelter. L'absence d'expression de l'IGFI ou de CSF1 provoque une altération des fonctions leydigiennes, une diminution de la production de testostérone suivie d'un arrêt de la spermatogenèse. En revanche, l'invalidation du gène BMP8 provoque une infertilité par augmentation de l'apoptose des cellules germinales. L'altération de l'expression du système SCF/c-kit provoquera différents types d'infertilités ayant pour origine une atteinte de la lignée germinale. Ainsi, une délétion du gène SCF ou du c-kit empêche la migration des cellules germinales primordiales

Tableau 1 : Altération génique des facteurs intragonadiques et infertilité (pour références, voir [1, 5])

Gène	Mutation	Phénotype mutant
TGFβ1	surexpression	Atrophie des tubules séminifères, épaissement de la membrane basale tubulaire, hypertrophie des cellules de Leydig
TGFβ2	Knock out	Ectopie testiculaire, hypoplasie testiculaire
BMP 8B	Knock out	Petits testicules, défaut de prolifération et de différenciation des cellules germinales lors de la puberté, diminution des spermatogonies, augmentation de l'apoptose des cellules germinales, infertilité
Inhibine α	Knock out	Développement de tumeurs gonadiques stromales, régression de la spermatogenèse parallèle à l'augmentation de la tumeur, arrêt de la spermatogenèse, augmentation du taux de FSH
Act RII	Knock out	Diminution du taux de FSH, puberté tardive
IGF I	Knock out	Diminution de la taille des testicules, infertilité, diminution du taux de testostérone, retard dans le développement des cellules de Leydig
CSF 1	Knock out	Diminution du taux de testostérone, infertilité
SCF (mutation Steel)	Mutation nulle	Anomalie de migration des cellules germinales primordiales, stérilité
ckit	Délétion de 78 acides aminés, plus d'activité tyrosine kinase	Anomalie de migration des cellules germinales primordiales, stérilité
SCF (mutation Steel Dickie)	Délétion du domaine transmembranaire	Anomalie de la multiplication des spermatogonies lors de la période postnatale, stérilité
SCF (mutation Steel 17H)	Délétion du domaine intracytoplasmique	Anomalie du renouvellement des spermatogonies chez l'adulte, stérilité mâle, femelle fertile
IFNγ	surexpression	Altération de la spermatogenèse, infertilité
TrkA	Knock out	Certains animaux sont stériles
IL2	Surexpression	Atrophie testiculaire, absence de cellules germinales

pendant la vie embryonnaire. La délétion du domaine transmembranaire du SCF, provoque une infertilité par absence de prolifération des cellules germinales lors de la période postnatale. Enfin, une délétion de la partie cytoplasmique du SCF provoque une infertilité par non-renouvellement des cellules germinales souches lors de la vie adulte.

Si ces expériences de manipulation génétique ont montré le rôle déterminant de certains facteurs dans la spermatogenèse, ce sont, en revanche, les expériences *in vitro* et *in vivo* qui ont permis d'apporter des informations sur les mécanismes d'action de ces facteurs. Nous ne rentrerons pas dans le détail de ces observations, nous renvoyons le lecteur à des revues plus exhaustives sur ce point [1, 5]. A l'heure actuelle, il est établi que les facteurs locaux interviennent aux deux périodes critiques de la vie du testicule. Aussi, dans les deux paragraphes suivants, nous résumons les observations quant au rôle des facteurs locaux dans (i) le développement du testicule fœtal et (ii) dans le fonctionnement du testicule adulte, en particulier au cours de la spermatogenèse.

III. ROLE DES MOLECULES DE SIGNALISATION DANS LE DEVELOPPEMENT DU TESTICULE

L'organogenèse de la gonade mâle débute pendant la vie embryonnaire par la migration des cellules germinales primordiales d'un territoire extra-embryonnaire jusqu'au territoire présumé de la gonade (figure 1). L'organogenèse se poursuit par la différenciation du territoire gonadique en testicule. Pendant la vie embryonnaire puis fœtale, les cellules somatiques et germinales prolifèrent, les cellules somatiques (cellules de Leydig, cellules péritubulaires myoïdes, cellules de Sertoli) se différencient pour acquérir des fonctions spécialisées comme la stéroïdogénèse (cellules de Leydig). Dans le même temps, les cellules somatiques et les cellules germinales s'organisent entre elles pour constituer les tubes séminifères (cellules péritubulaires myoïdes, cellules de Sertoli et cellules germinales) et les espaces entre ces tubes (espace interstitiel contenant les îlots de cellules de Leydig). En fin de vie fœtale, après la différenciation testiculaire, les cellules germinales (appelées alors gonocytes) stoppent leur prolifération et entrent dans une étape de quiescence jusqu'à

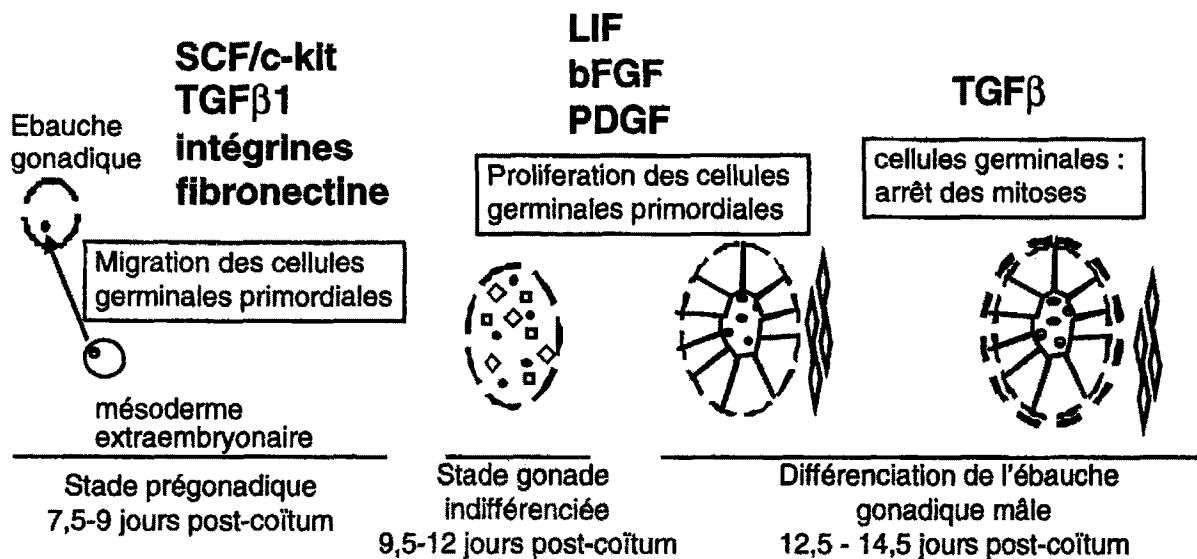


Figure 1 : Organogenèse du testicule chez la souris : rôle des facteurs locaux.

la naissance. Lors de ces différentes étapes, à côté des gènes du développement et de la différenciation sexuelle, les hormones et les molécules de signalisation vont jouer un rôle important.

Les facteurs locaux s'expriment dans la gonade mâle de façon très variable selon le stade de développement. Ainsi certains facteurs de croissance s'exprimeront de façon temporaire ou auront une action déterminante à un certain moment de la vie de l'organe. Par exemple, l'AMH est exprimée essentiellement pendant la vie fœtale, elle provoque la régression des canaux de Müller, sa production diminue à partir de la naissance. Le SCF, quant à lui, est produit depuis la vie embryonnaire jusqu'à la vie adulte, mais il a des rôles différents pendant les deux périodes. Pendant la vie embryonnaire, le SCF favorise la migration et la prolifération des cellules germinales primordiales, chez l'adulte, il favorise la prolifération des spermatogonies. La migration des cellules germinales primordiales est aussi favorisée par d'autres molécules de signalisation notamment le TGF β 1 et les intégrines (figure 1). La prolifération des cellules germinales primordiales est stimulée, outre par le SCF, par le LIF, le bFGF et le PDGF (pour revue [1, 5]). Enfin, le TGF β favoriserait l'arrêt de prolifération des gonocytes observé après la différenciation testiculaire (pour revue [1, 5]). Ces différents exemples illustrent bien le rôle clé des molécules de signalisation à différentes étapes de l'organogenèse du testicule.

IV. ROLE DES MOLECULES DE SIGNALISATION DANS LE TESTICULE A L'AGE ADULTE : ROLE DE RELAIS HORMONAL

A la puberté a lieu le premier cycle conduisant à la production de spermatozoïdes matures, puis pendant toute la vie adulte, la spermatogenèse s'effectue de façon cyclique de manière à produire de façon constante des spermatozoïdes. La spermatogenèse correspond à deux grandes étapes : la méiose qui est le passage des spermatogonies diploïdes aux spermatides haploïdes et la spermiogenèse qui est la différenciation des spermatides en spermatozoïdes matures. Lors de la première étape, les spermatogonies se multiplient, certaines restent

indifférenciées, elles constituent le groupe de réserve, d'autres se différencient pour former les spermatocytes préleptotènes. Les spermatocytes subissent les deux divisions méiotiques. Au terme de ce processus, un spermatocyte génère quatre spermatides haploïdes. Lors de la seconde étape, les spermatides se transforment morphologiquement en spermatozoïdes (acquisition d'un flagelle, formation de l'acrosome). Dans la réalisation de la spermatogenèse, la cellule de Sertoli a un rôle clé car c'est une cellule nourricière et de soutien pour les cellules germinales. Leblond et Clermont [6] ont décrit différents stades de la spermatogenèse, c'est-à-dire différentes associations de cellules germinales. Ainsi, à chaque instant, une cellule de Sertoli supporte une association précise de cellules germinales.

Les hormones (en particulier celles du système neuro-hypophyso-testiculaire) constituent le contrôle de la gonade à distance. Le rôle déterminant du système endocrinien (LH-testostérone, FSH) dans la physiologie testiculaire a été démontré par un très grand nombre d'études (pour revue, voir [9]). En pathologie, l'étude des hypofonctionnements du système endocrinien, se traduisant par un hypogonadisme, a confirmé l'importance des hormones dans le contrôle de la gonade. Bien qu'il soit indispensable pour la spermatogenèse, le système endocrinien contrôle la maturation des cellules germinales par l'intermédiaire des cellules somatiques. Ainsi, la LH régule les fonctions stéroïdogènes des cellules de Leydig et particulièrement la sécrétion de testostérone. La FSH, quant à elle, contrôle l'activité des cellules de Sertoli. La testostérone produite localement sous l'action de LH régule les fonctions des cellules de Sertoli et les cellules péritubulaires myoïdes. Il faut noter que les hormones LH, FSH et la testostérone ne possèdent pas de récepteurs sur les cellules germinales [4]. L'action du système endocrinien sur la maturation des gamètes nécessite un relais entre cellules somatiques et cellules germinales (figure 2). Dans ce concept de relais de l'action hormonale, la cellule de Sertoli joue un rôle pivot. En effet, elle peut recevoir des signaux hormonaux provenant de la circulation sanguine ou de la cellule de Leydig, ou bien des molécules de signalisation provenant des cellules de

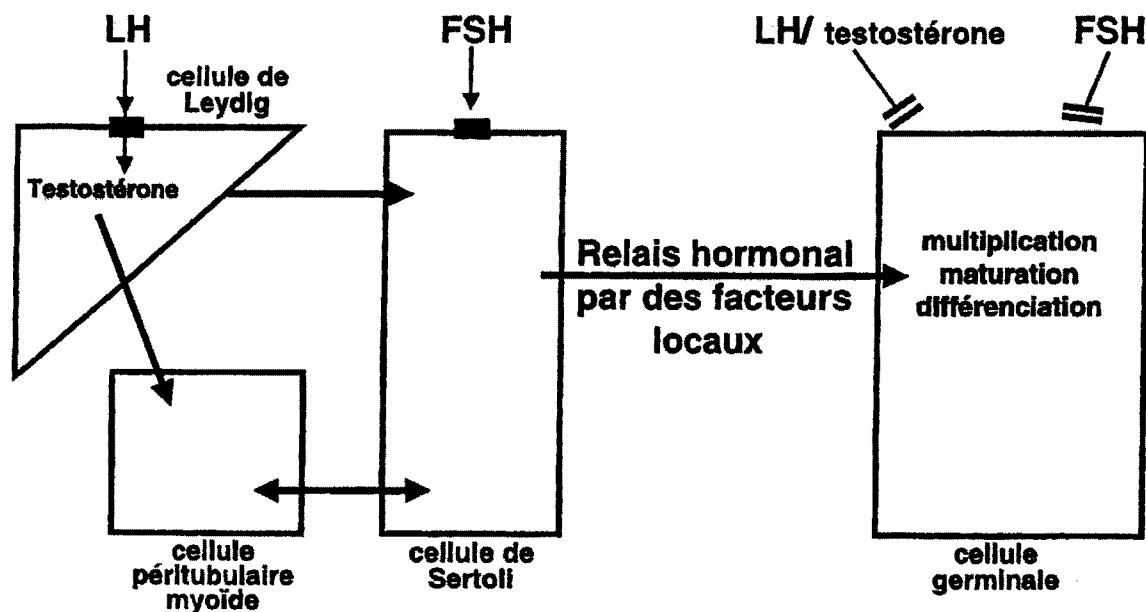


Figure 2 : Relais à l'action hormonale : rôle des facteurs locaux.

Leydig ou des cellules germinales. La cellule de Sertoli intègre les différents messages de manière à favoriser la maturation des cellules germinales. Une régulation très fine des fonctions sertoliennes est nécessaire pour assurer les besoins des différents types de cellules germinales. Les facteurs locaux peuvent avoir une expression dans la gonade mâle très variable en fonction du type cellulaire, en fonction du stade de l'épithélium séminifère. Les molécules de signalisation pourront avoir une expression ubiquitaire, dans tous les types cellulaires testiculaires, ou bien avoir une expression restreinte à un type cellulaire. Ainsi, le TGF β et ses récepteurs ont une expression ubiquitaire, en revanche le β NGF n'est exprimé que dans les cellules germinales et ses récepteurs (TrkA, LNGFR) sont présents sur les cellules de Sertoli, le SCF quant à lui n'est produit que par les cellules de Sertoli, ses récepteurs (c-kit) sont présents sur les spermatogonies et les cellules de Leydig. Ces derniers exemples suggèrent l'établissement de communications privilégiées entre certaines cellules (par exemple : cellules de Sertoli - cellules germinales) via les molécules de signalisation. Certaines molécules auront une expression liée aux stades de l'épithélium séminifère. Par exemple, le SCF est à un niveau minimum d'expression aux stades VII et VIII, son niveau maximum étant observé aux stades II à VI.

De plus, le niveau d'expression de certains des facteurs locaux est régulé par les hormones LH/testostérone et FSH ou par les facteurs locaux eux-mêmes. Par exemple, la FSH stimule l'expression du SCF dans la cellule de Sertoli. Enfin, les facteurs locaux modulent l'action des hormones en modifiant le nombre de leurs récepteurs sur leurs cellules cibles ou en interagissant avec leur système de transduction du signal.

Dans le cadre du relais hormonal, les facteurs intragonadiques, en interaction avec le système endocrinien, permettent un contrôle plus fin et plus précis de la spermatogenèse que les hormones seules. Par exemple, la FSH, en contrôlant le niveau d'expression des facteurs locaux produits par les cellules de Sertoli, va élargir son action au-delà de ses cellules cibles (cellules de Sertoli) grâce à ces facteurs locaux qui vont contrôler directement (via les récepteurs) le développement des cellules germinales. Ainsi, la FSH en stimulant la production de SCF dans les cellules de Sertoli, va poursuivre son action vers les cellules germinales via son récepteur c-kit présent sur les spermatogonies favorisant, ainsi, la spermatogenèse (prolifération des spermatogonies). En retour, certains facteurs produits dans les cellules germinales, vont moduler au niveau des cellules de Sertoli l'action des hormones. Ainsi, la FSH

ne doit pas être active tout au long du cycle de la spermatogenèse. La liaison de la FSH à ses récepteurs et la production du second messager AMPc sous l'action de la FSH sont à leurs niveaux minimum aux stades VII-VIII. Des facteurs locaux pourraient être à l'origine de la modulation de l'action de la FSH. Des expériences *in vitro* ont montré que le TNF α diminue le niveau des récepteurs de la FSH dans les cellules de Sertoli. On peut imaginer que la production de TNF α par les spermatides rondes, c'est-à-dire aux stades I à VI permet de diminuer le nombre de récepteur de la FSH et donc d'inhiber l'action de la FSH. Cette inhibition de la FSH pourrait permettre l'expression de certains facteurs indispensables à la poursuite du développement des spermatides. Par ailleurs le TNF α pourrait prendre le relais de la FSH en mimant une de ces actions de façon plus ciblée : par exemple la stimulation de la production de lactate dans les cellules de Sertoli, substrat énergétique indispensable pour les cellules germinales post-méiotiques.

En somme les facteurs locaux jouent un rôle *per se* dans la prolifération, la migration, la survie/apoptose et la différenciation des cellules somatiques et des cellules germinales pendant la vie fœtale puis postnatale. De plus, pendant la vie adulte, les facteurs locaux ont un rôle de relais de l'action hormonale. Les facteurs locaux poursuivent l'action des hormones en transmettant le message de la cellule de Sertoli vers la cellule germinale, ou bien les facteurs locaux modulent l'action hormonale pour l'adapter finement aux besoins de la spermatogenèse. Le mauvais fonctionnement de ces molécules lors des étapes embryonnaire, fœtale, postnatale ou adulte (en particulier le relais hormonal) pourrait entraîner une infertilité.

V. PATHOLOGIE TESTICULAIRE HUMAINE ET MOLECULES DE SIGNALISATION

L'atteinte de la spermatogenèse dans les modèles expérimentaux pathologiques revêt différentes formes allant de tubes vides jusqu'aux arrêts de la spermatogenèse à différents stades de développement. Ces anomalies rappellent celles qui sont observées en patho-

logie humaine. Ces études de transgénèse laissent supposer que certains arrêts de la spermatogenèse chez l'homme (notamment parmi les 40 à 60 % de stérilités sécrétoires idiopathiques) pourraient être dûs à des anomalies de l'expression des facteurs locaux en particulier des anomalies du relais hormones-facteurs locaux dans la gonade mâle.

Même si, actuellement, peu de choses sont connues quant au rôle des facteurs intra-testiculaires dans la pathologie humaine, des observations impliquant ces facteurs en pathologie commencent à apparaître dans la littérature. C'est le cas pour le système de signalisation SCF/c-kit. Ainsi, une diminution de l'expression du système SCF/c-kit serait impliquée dans les arrêts de la gamétogenèse, une surexpression du c-kit pourrait être liée à un processus tumoral testiculaire (pour revue, voir [7]).

Dans le plasma séminal d'hommes infertiles, une diminution de la concentration en SCF a été observée. Certaines oligo ou azoospermies semblent liées à un excès d'apoptose des cellules germinales en relation avec de diminution de l'expression du c-kit (pour revue voir, [7]).

Dans le cadre de la pathologie tumorale, le c-kit semble être un bon marqueur des séminomes. De plus, on observe une augmentation de l'expression du c-kit dans les carcinomes *in situ*, suggérant l'origine germinale de ces tumeurs (pour revue voir, [7]). Enfin, très récemment, des mutations d'éléments de transduction du signal du système TGF β ont été identifiées dans les séminomes. Ainsi, a été identifiée dans des séminomes humains une mutation de Smad4 (une insertion provoquant une modification du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop) générant une protéine tronquée non active [3].

VI. CONCLUSIONS

En conclusion, les expérimentations menées chez l'animal suggèrent que les facteurs locaux sont importants dans la formation et le fonctionnement testiculaire. Les modifications de l'expression des facteurs locaux (surexpression

de facteurs impliqués dans l'arrêt de la prolifération ou diminution et/ou absence d'expression des facteurs locaux impliqués dans la prolifération des cellules germinales) pourraient être la cause de certains arrêts de la spermatogénèse (infertilité) ou pourraient participer à des phénomènes de prolifération anormale (tumeurs testiculaires).

ABSTRACT

Signaling molecules and testicular physiology and pathology

C. MAUDUIT, J. ROLLET, S. HAMAMAH, A. HAZOUT, R. FRYDMAN, M. BENAHMED

RÉFÉRENCES

1. BENAHMED M. : Growth factors and cytokines in the testis. In : Comhaire F. ed. Male infertility: Clinical investigation, cause, evaluation and treatment. London, Chapman Hall, 1996 : 55-96.
2. BHASIN S., DE KRETZER D.M., BAKER H.W. : Clinical review 64: Pathophysiology and natural history of male infertility. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, 79 : 1525-1529.
3. BOURAS M., TABONE E., BERTHOLON J. *et al.* : A novel Smad4 gene mutation in seminoma germ cell tumors. Cancer Res., 2000, 60 : 922-928.
4. FRITZ I.B. : Sites of action of androgens and follicle stimulating hormones on cells of the seminiferous tubule. In : Litwack G. ed. Biochemical actions of hormones. New York, Academic Press, 1978 : 249-281.
5. GNESSI L., FABBRI A., SPERA G. : Gonadal peptides as mediators of development and functional control of the testis: an integrated system with hormones and local environment. Endoc. Rev., 1997, 18 : 541-609.
6. LEBLOND C.P., CLERMONT Y. : Definition of the stages of the cycle of the seminiferous epithelium in the rat. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1952, 55 : 548-573.
7. MAUDUIT C., HAMAMAH S., BENAHMED M. : Stem cell factor/c-kit system in spermatogenesis. Hum. Reprod. Update, 1999, 5 : 535-545.
8. MESCHEDE D., HORST J. : The molecular genetics of male infertility. Mol. Hum. Reprod., 1997, 3 : 419-430.
9. SHARPE R.M. : Regulation of spermatogenesis. In : Neill J., Knobil E. eds. The Physiology of Reproduction. New York, Raven Press, 1994 : 1363-1434.
10. TUERLINGS J.H., KREMER J.A., MEULEMAN E.J. : The practical application of genetics in the male infertility clinic. J. Androl., 1997, 18 : 576-581.

Infertility affects an estimated 10% of couples, and in roughly half of these cases the defect can be traced to the men. Male infertility can be due to a failure of spermatogenesis (non-obstructive azoospermia) or to an obstruction (obstructive azoospermia) on deferent ducts. Non-obstructive azoospermia affect about 2% of men, they are due to a failure in spermatogenic maturation. The cause of these defects are still unclear, however, different causes have been pointed out : genetic defect (Klinefelter syndrome, chromosome Y deletion), physical (irradiation), chemical or infectious affections. But in 40 to 60% of the cases, the cause of non-obstructive azoospermia is not determined. During the last years, from fundamental research, it was hypothesized that an alteration in extracellular signaling systems could potentially caused male infertility. Genetic manipulations show that knock-out or overexpression of some gonadic factors affect spermatogenesis (spermatogenic arrest or tumor formation), for example the systems TGF β and SCF/c-kit. Experimental data obtained from *in vitro* and *in vivo* approaches show that intratesticular signaling molecules regulate gonadic functions with hormones (LH/testosterone, FSH). These local factors might regulate testicular development in the fetal period with the genes of development. Moreover, through adulthood, these local factors could regulate spermatogenesis as a relay of the hormonal action in the testis. Finally, recent studies suggest that abnormalities in local factor expression could lead to testicular pathologies. Future studies would certainly confirm the important role of signaling molecules in human testicular pathology.

Key words : Spermatogenesis, growth factors, male sterility, transgenesis